

高度腎機能低下患者の周術期輸液は K⁺フリーか否か？ Cons

九州大学病院手術部 辛島裕士

連絡先：九州大学病院手術部 辛島裕士

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

Tel：092-642-5776

Fax：092-642-5722

E-mail：ykara@kuaccm.med.kyushu-u.ac.jp

はじめに

「透析患者にカリウム (K⁺) 入りの輸液!?! お前は患者を殺すつもりか!」

自分が麻酔科医として働き始めた1990年代後半には、上司にこのように言われていたものである。これが当時は常識だった。“腎機能不全(廃絶)のため、体外にK⁺を排泄ができない患者にK⁺を入れない方が良い”ということは感覚的には理解しやすいので、当時はそのまま受け入れていた。しかし「常識=正しい」とは限らない。また、以前の常識を元に書かれた教科書やガイドラインも正しいというわけではない。本稿では、この昔の常識は今の非常識という立場から論述する。

K⁺ホメオスターシス

K⁺の大きな役割の一つは細胞膜電位の維持である。細胞外にナトリウム (Na⁺)、細胞内にK⁺を多く保持することで膜電位が形成され、この膜電位を変化させることで多くの生命活動が行われる。そのため、血清K⁺濃度の維持は非常に重要であり、生体はこれを狭い範囲で調整する機構をもつ。通常、体外より体内に取り込まれたK⁺は、主に腎よりの排泄や細胞内へのK⁺取り込みにより調節されている¹⁻⁴⁾。しかし、K⁺ホメオスターシスにとって重要な腎機能が廃絶すると、細胞内へK⁺を取り込む機構や消化管系からのK⁺排泄だけでは限界があり、血清K⁺濃度が上昇する。そ

して高K⁺血症は、静止細胞膜電位の上昇に伴う細胞興奮性の不安定をもたらす、これが致死的不整脈の発生等につながる。それを防ぐためには透析が必要となり、それと同時に患者にはK⁺摂取量を控えることが求められる。それと同じ考えから、高度腎機能低下患者の輸液はK⁺フリーだろうということになる。しかし、それが維持量程度であればいいのであろうが、循環動態が大きく変動する周術期においても考え方は同じで良いのだろうか？

生理食塩水投与による前負荷不足分の補充

周術期輸液、特に術中輸液の目的の一つは前負荷の維持である。特に出血によって前負荷が低下した場合には循環動態維持のために輸液が必須となる。この際に選択できるK⁺フリーの輸液製剤は、生理食塩水 (NS: Normal Saline)、5%ブドウ糖液、1号液等があるが、NS以外は細胞内液補充の目的も併せ持った製剤なので、不足分の前負荷補充が主な目的である場合には適していない。そうするとNSの一択となる (注:人工膠質液や血液製剤を除く)。しかしNSはNa⁺とクロール (Cl⁻) を 154mEq/L ずつ含有する溶液であり、血漿の電解質組成とは明らかに異なる (表1)。そのため、非生理的なNSの大量投与を行うと高Cl⁻血症となり、高Cl⁻性アシドーシスが引き起こされる⁵⁾。

表 1 血漿および各種輸液製剤の組成

(mEq/l) pH, glucose以外	血漿	生理食塩水	1号液 (KN1号輸液 ®)	Plasma-Lyte® 148	Plasma-Lyte® A	酢酸リンゲル液 (フィジオ 140®)	乳酸リンゲル液 (ラクテック ®)
Na ⁺	136 - 145	154	77	140	140	140	130
K ⁺	3.5 - 5.0			5	5	4	4
Ca ²⁺	2.2 - 2.6					3	3
Mg ²⁺	0.8 - 1.0			1.5	3	2	
Cl ⁻	98 - 106	154	77	98	98	115	109
Acetate ⁻				27	27	25	
Gluconate ⁻				23	23	3	
Lactate ⁻							28
Glucose (g)			12.5			5	
pH	7.35 - 7.45	4.5-8.0	4.0-7.5	7.4	7.4	6.1	6.7

生理食塩水投与による高Cl⁻性アシドーシス

高Cl⁻血症によって、なぜアシドーシスが生じるかを理解するには、酸塩基平衡に関するStewart Approachによる考え方が分かりやすい。Stewart Approachに関しての詳細^{6,7)}は割愛するが、要点を述べると次のようになる。

基本法則は、①すべての水溶液は電氣的に中和である（陽イオンの総和＝陰イオンの総和）、②すべての水溶液中の物質は保たれる、③電解質は容易に電離する、である。その上で、強イオンの陽イオンと陰イオンの差であるSID（strong ion difference）を以下のように定義する。

$$SID = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [Lactate^-]$$

そうするとSIDを構成する主な因子は、アルブミン（[Alb⁻]）、リン酸（[Pi⁻]）、[HCO₃⁻]、および測定不能な不明な酸（SIG: strong ion gap）となる（図1）。そして、この中で[HCO₃⁻]が他の因子の変動に伴い濃度を速やかに変化させることができる代表的な因子（dependent variable）である。

ここで、上記の内容を踏まえて、NS投与における変化をStewart Approachで考えてみる。NSの大量投与を行い[Cl⁻]が上昇すると、図1で示すように、SIDは小さくなる。そして、水溶液は[HCO₃⁻]を減少させることで電氣的中和を

保つ。これがNS投与による代謝性アシドーシス発生の機序である。

では、NS投与によっておこる高Cl⁻性代謝性アシドーシスは血清K⁺濃度にどのような影響を及ぼすのであろうか？

代謝性アシドーシスによる血清K⁺濃度上昇

体内に存在するK⁺の約98%（約3,300mEq）は細胞内に保持され、その多くを骨格筋が担う⁴⁾。骨格筋における細胞内外のK⁺の移動に影響を与える経路を図2に示す。

骨格筋に活動電位が伝わると電位依存性Na⁺チャネルよりNa⁺が細胞内に流入し脱分極が起こり、引き続きK⁺チャネルからのK⁺流出により過分極が起こる。また、それと並行してNa⁺とK⁺のバランスはNa⁺/K⁺-ATPaseで調整される。したがって、細胞内のNa⁺とK⁺の濃度は、それぞれの移動に関わるポンプ活動とリークのバランスによって決まる。なお、Cl⁻チャネルは再分極の過程で膜安定に重要な役割を果たす。

間接的にNa⁺とK⁺のバランスに影響するものもある。細胞内pHホメオスターシス調整機構である。そして、この細胞内pH調整に最も重要な役割を果たしているのはNa⁺/H⁺交換輸送体である。Na⁺/H⁺交換輸送体は細胞内アシドーシスにより活性化され、細胞内アルカローシスで抑制さ

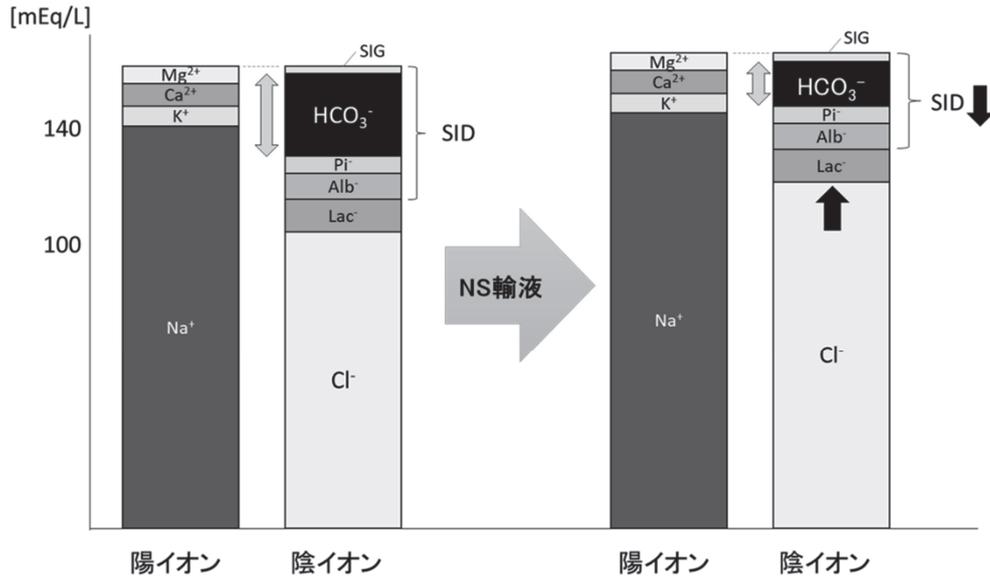


図1 生理食塩水投与前後の血漿中のイオン組成の変化

れる。したがって、pH変化に伴うこの経路の活動はNa⁺変化に影響を与えることになる。その他の細胞内pH調整に関わるものとしてCl⁻/HCO₃⁻交換輸送体、Na⁺/HCO₃⁻交換輸送体、モノカルボン酸輸送体（乳酸アシドーシスの際にH⁺と共に乳酸を細胞内に取り込む）、K⁺-Cl⁻共輸送体、Na⁺-K⁺-Cl⁻共輸送体が存在する。これら全体の活動のバランスでK⁺の細胞内外の移動が決まる。そしてトータルで見ると、代謝性アシドーシスでは細胞内から細胞外へのK⁺のシフトが起こる。その詳細を以下に示す。

一つはNa⁺/H⁺交換輸送体とNa⁺/HCO₃⁻交換輸送体由来のものである（図3A,B）。アシドーシスではこれらの経路が抑制される結果、細胞内へのNa⁺流入が減少し、細胞内Na⁺濃度が低下する。するとNa⁺/K⁺-ATPaseの活動が弱まり、細胞外からの細胞内へのK⁺取り込みが減少する。これにより、細胞外、ひいては血清K⁺濃度の上昇がおこる。

もう一つは、Cl⁻/HCO₃⁻交換輸送体とK⁺-Cl⁻共輸送体を介する経路の関与である（図3C）。アシドーシスではCl⁻/HCO₃⁻交換輸送体の活性化によりCl⁻が細胞内に入ると、増加分のCl⁻をK⁺-Cl⁻共輸送体を介して細胞外に放出する。その過程でK⁺の細胞内から細胞外へのシフトが起こる。こ

の結果、血清K⁺濃度が上昇する³⁾。

このようにして、代謝性アシドーシスでは細胞内から細胞外へのK⁺のシフトが起こる。なお、一言に代謝性アシドーシスと言っても高Cl⁻性アシドーシスと乳酸アシドーシスとでは細胞内から細胞外へのK⁺シフトは前者の方が圧倒的に多いらしい。興味のある方はAronsonとGiebischによる総説³⁾を参照にされたい。

実臨床では？

理論上のことは上記のごとく説明できるが、実臨床ではどうであろうか？

結果から述べると、K⁺含有のbalanced crystalloids投与はNS投与と比較して血清K⁺濃度を大幅に上昇させることはない。このことは、糖尿病性ケトアシドーシス⁸⁻¹⁰⁾や横紋筋融解症¹¹⁾の重症患者を対象とした小規模研究だけでなく、非重症患者を対象とした大規模研究¹²⁾でも示されている。以下に各研究の概要を示す。

Chuaら⁸⁾は、糖尿病性ケトアシドーシスで集中治療室に入室した患者をPlasma-Lyte 148 (PL)（日本では未発売、5mEq/L含有、表1参照）投与群9名とNS群14名の比較を行った。治療開始前のpHはPL群7.09 (7.00-7.13) [中央値 (四分位範囲)]とNS群6.95 (6.90-7.06)、血清K⁺値

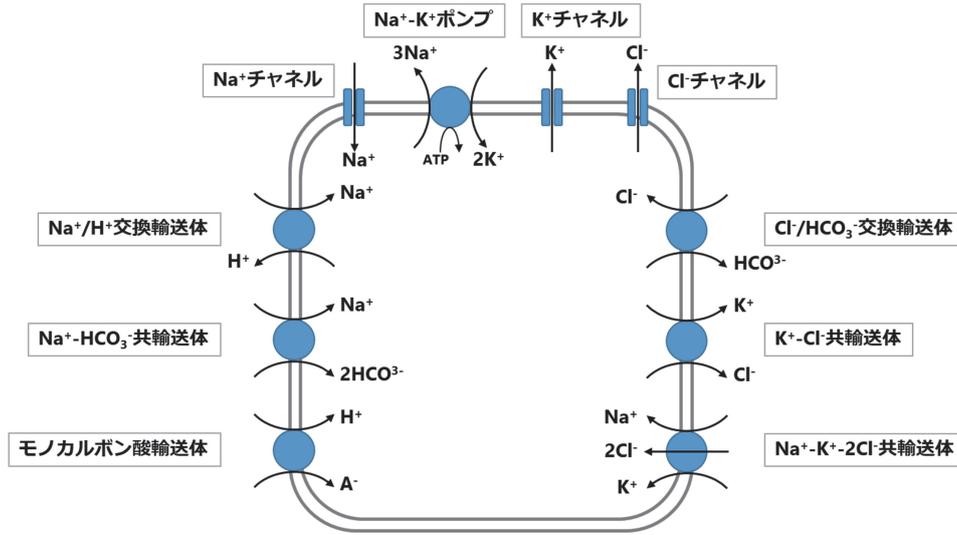


図2 骨格筋において直接的または間接的に K^+ 移動に関わるイオン輸送経路 (文献³より引用改変)

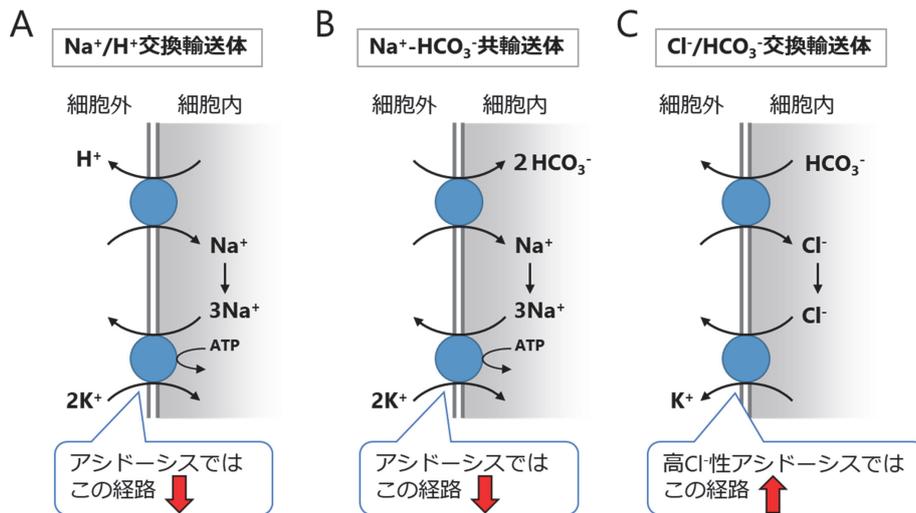
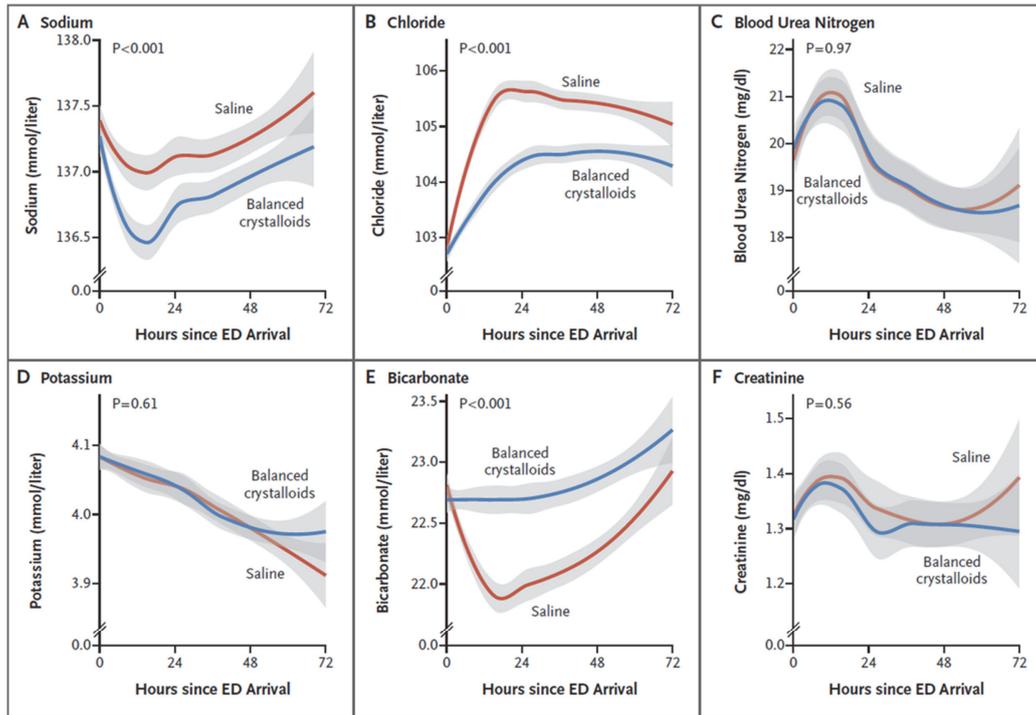


図3 代謝性アシドーシスの際に血清 K^+ 濃度上昇を引き起こす原因経路 (文献³より引用改変)

(mmol/L) は5.4 (3.5-5.5) と5.6 (4.6-7.3) で有意差はなかった. 12時間後の輸液量はそれぞれ PL 3075 (2413-4250) ml と NS 4425 (3000-6025) ml であり, 他の輸液製剤はほとんど使用していない. この条件で, 治療開始から6~12時間後の血清 K^+ 値は, PL 群 3.9 (3.4-4.0) と NS 群 4.3 (4.1-4.8) と両群において治療前と比較すると低下しており, K^+ を含有する PL 群の方が低値であった ($p < 0.05$). (注: ただしインスリンも使用して

いるが, インスリン使用量に差はない.) また, この研究では PL 群の方が, アシドーシス改善の度合いが大きく, より迅速であった.

Cho ら¹¹⁾ は, 薬剤性の横紋筋融解症を発症した患者の治療に 400ml/hr の速度で輸液を行った際に, NS を用いた群 (NS 群) 15 名と乳酸リンゲル液を用いた群 (LR 群) 13 名に分けて比較した. 治療開始前の pH は, NS 群 7.45 (7.43-7.47) vs. LR 群 7.46 (7.45-7.48), 血清 K^+ 値 (mmol/L) は 3.4



Self WH et al. N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):819-828. Copyright©2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

図4 文献¹²より転載

(3.3-3.7) vs. 3.3 (3.2-3.45) であり、それ以外のデータも有意差はなかった。12時間の大量輸液後のデータでは、NS群の方がLR群よりも有意に血清pHが低く [7.35 (7.00-7.75) vs. 7.44 (7.42-7.47), $p < 0.001$]、血清Cl⁻濃度は高値であった [108 (107-109) vs. 104 (103-105), $p = 0.003$]。そして血清K⁺値に関しては、NS群 3.70 (3.50-3.80) vs. LR群 3.95 (3.65-4.10) であり有意差は認められなかった ($p = 0.125$)。なお、血清クレアチンキナーゼ値の回復時間に関してはLR群で早い傾向がみられるものの有意差は認めなかった [120時間 (96-120) vs. 96時間 (72-108), $p = 0.058$]。

重症ではない患者を対象とした最近の大規模研究でも同様な結果が示されている。Selfら¹²⁾は、救急外来で500ml以上の輸液が行われ、その後ICU以外の病棟に入院した非重症成人患者を、Balanced Crystalloid (BC) 投与群6708人とNS投与群6639人に分けて比較した。なお、BC群の輸液は乳酸リンゲル液もしくはPlasma-Lyte A (日本未発売、表1参照) である。また、両群ともCr>1.5mg/dlの患者の割合が約19%、腎代

替療法中の患者が2%弱含まれている。救急外来での輸液の平均は約1600ml、中央値は1080ml程度であり、約3割程度で2000ml以上が投与されていた。結果は図4に示す通り、救急外来到着後72時間にかけて血清Na⁺とCl⁻はNS群で有意に高値であり ($p < 0.001$)、HCO₃⁻は低値であった ($p < 0.001$)。しかし、血清K⁺値には有意差は認められなかった ($p = 0.61$)。なお、本研究での主要評価項目である入院日数には有意差は認めなかった (両群とも中央値25日; BC群のオッズ比 [OR] 0.98; 95%信頼区間 [CI], 0.92 - 1.04; $p = 0.41$)。一方、副次評価項目である30日以内の主要な腎への有害事象 (major adverse kidney events: MAKE) に関してはBC群で有意に少ない傾向がみられた (4.7% vs. 5.6%; OR 0.82; 95% CI, 0.70 - 0.95; $p = 0.01$)。

では、本稿のテーマである高度腎機能低下患者に関してはどうなのであろうか? Weinbergら¹³⁾は、献腎移植患者を対象に輸液の違いによる血清K⁺値と術後腎グラフト機能への影響の違いをNS投与群25人とPlasma-Lyte 148 (PL) 投

与群24人で比較検討した。術中の輸液量 [中央値 (四分位範囲)] は, NS群3000 (2000-3000) ml, PL群2500 (2000-3000) mlで有意差はなく, アルブミン製剤の使用はPL群で1例あるのみであった。この条件下で術中の血清K⁺値 [平均値 (SD)] (mmol/L) はNS群で5.1 (1.0), PL群で4.8 (0.8) と有意差を認めず (p=0.36), 高K⁺血症に対する治療を受けた割合にも有意差を認めなかった [16% (4人) vs. 4% (1人), p=0.27]。しかし, 手術終了時にはNS群の方がよりアシドーシス傾向であり [pH 7.32 (0.06) vs 7.39 (0.05), p<0.001], 血清Cl⁻濃度 (mmol/L) がNS群でより高かった (107 vs 101, p<0.001)。一方, 術後48時間以内の高K⁺血症の割合はNS群で多く [80% (20人) vs. 50% (12人), p=0.037], ピークの血清K⁺値 (mmol/L) もNS群で高く [6.1 (0.8) vs. 5.4 (0.9), p=0.009], さらに高K⁺血症に対する治療を受けた割合もNS群で多かった [64% (16人) vs. 21% (5人), p=0.004]。なお, 術後腎グラフト機能に関しては, 術後の透析を必要としなかったPL群において術後2日目におけるクレアチニン減少が早く認められたが (p=0.04), 術後6か月後と1年後のグラフト機能には両群で差を認めなかった。

結 論

以上より, 高度腎機能低下患者においても輸液製剤はK⁺フリーである必要はないと言える。

最後に

本稿では, 周術期の前負荷維持のために用いられるK⁺フリーの製剤はNSのみであるという前提のもと話を進めてきた。そして, 輸液に少しK⁺が入っているよりも, 輸液にCl⁻が多く入っていて高Cl⁻性アシドーシスを引き起こしたほうが, 血清K⁺濃度が上がりやすい (こともある) ことを示してきた。NS投与による高Cl⁻性代謝性アシドーシスは, さらに低血圧¹⁴⁾, 腹部臓器血流の低下¹⁵⁾, 凝固機能障害¹⁶⁾, 腎機能障害¹⁷⁾, 敗血症病態における炎症性メディエータ産生亢進¹⁸⁾ などの原因となり生体に悪影響を及ぼすことが報告さ

れている。(注: 本稿の目的はNSを徹底的に責めることではないが, ぜひReinとCocaによる総説¹⁹⁾を一読することをお勧めする。)したがって, 周術期管理においては前負荷を維持するとともに, 高Cl⁻性代謝性アシドーシスを避けるということにも留意する必要がある。

2020年現在, 日本で使用できる細胞外液製剤のCl⁻濃度はヒトの血清と比較して高い。文中で紹介したPlasma-Lyte 148などはCl⁻濃度が他の製剤よりも低く, 高K⁺血症を避けるという観点からは, こちらの方が有利である可能性もある。また, 将来的に, 前負荷維持目的に使用できて高Cl⁻性代謝性アシドーシスを起こさない新規のK⁺フリー輸液が出てくれば, 今回張った論陣は使えなくなる可能性が多いにありうる。今後の開発に期待したい。

最後に, 本稿の要旨を第35回体液・代謝管理研究会年次学術集会 (2020年, 東京) pros consで発表した際に, 会場から, 「コンパートメント症候群で高K⁺血症となっているショックバイタルの患者の初期輸液はどうするか? NSか? Balanced Crystalloidか?」との非常に鋭い質問を受けた。どうするのが正しいのであろうか? 実は, これに対する回答は持ち合わせていない。今後の宿題である。

文 献

1. Kovesdy CP: Fluctuations in plasma potassium in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: iii19-iii25
2. Hunter RW, Bailey MA: Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: iii2-iii11
3. Aronson PS, Giebisch G: Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1981-9
4. Youn JH, McDonough AA: Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 381-401

5. Prough DS, Bidani A: Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology* 1999; 90: 1247-9
6. Kimura S, Shabsigh M, Morimatsu H: Traditional approach versus Stewart approach for acid-base disorders: Inconsistent evidence. *SAGE open medicine* 2018; 6: 2050312118801255
7. 森松博史, 内野滋彦: 酸塩基平衡に関する新しいアプローチ Stewart approach. *日本集中治療医学会雑誌* 2003; 10: 3-8
8. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, Kruger P, Bellomo R: Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27: 138-45
9. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC: Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 670-4
10. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E: Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 2012; 105: 337-43
11. Cho YS, Lim H, Kim SH: Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007; 24: 276-80
12. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW, Investigators S-E: Balanced Crystalloids versus Saline in Non-critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 819-28
13. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, Ierino FL, Story D, Eastwood G, Collins M, Churilov L, Mount PF: Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148(R) on hyperkalaemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial. *Br J Anaesth* 2017; 119: 606-15
14. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125: 243-8
15. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 93: 811-6
16. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001; 93: 817-22
17. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN: A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18-24
18. Kellum JA, Song M, Almasri E: Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006; 130: 962-7
19. Rein JL, Coca SG: "I don't get no respect": the role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316: F587-f605